

09-831-879

7-23-04

第十三改正 日本薬局方解説書

第一部医薬品各条

【あ行】～【さ行】



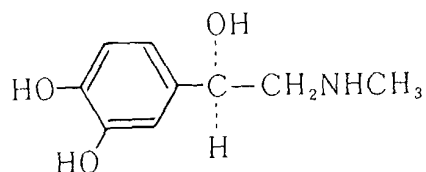
1996



東京 廣川書店 刊行

●●要 エピネフリン

Epinephrine

 $C_9H_{13}NO_3$: 183.21*(R)*-1-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol [51-43-4]

本品を乾燥したものは定量するとき、エピネフリン($C_9H_{13}NO_3$) 98.0 % 以上を含む。

性状 本品は白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品は氷酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

本品は空気又は光によって徐々に褐色となる。(注1)

確認試験

(1) 本品 0.01 g を薄めた酢酸 (1 → 500) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1 mL に水 4 mL 及び塩化第二鉄試液 1 滴を加えるとき、液は濃緑色を経て、徐々に赤色に変わる。(注2)

(2) (1) の試料溶液 1 mL ずつを試験管 A 及び B にとり、A に pH 3.5 のフタル酸水素カリウム緩衝液 10 mL を、B に pH 6.5 のリン酸塩緩衝液 10 mL を加える。それぞれにヨウ素試液 1 mL ずつを加えて 5 分間放置した後、チオ硫酸ナトリウム試液 2 mL ずつを加えるとき、A は赤色を呈し、B は濃赤色を呈する。(注3)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-50.0 \sim -53.5^\circ$ (乾燥後, 1 g, 1 mol/L 塩酸試液, 25 mL, 100 mm)。

純度試験

(1) 溶状 本品 0.10 g を希塩酸 10 mL に溶かすとき、液は澄明で、その色は色の比較液 A より濃くない。(注4)

(2) アドレナロン 本品 0.050 g を 0.05 mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 25 mL とする。この液につき、吸光度測定法により試験を行うとき、波長 310 nm における吸光度は 0.40 以下である。(注5)

(3) ノルエピネフリン 本品 10.0 mg をとり、酒石酸のメタノール溶液 (1 →

200) 2.0 mL に溶かす。この液 1 mL を正確に量り、ピリジン 3.0 mL を加え、更に新たに製したナフトキノンスルホン酸ナトリウム試液 1.0 mL を加え、暗所で 30 分間放置する。この液にアスコルビン酸 0.05 g を含むピリジン 5.0 mL を加えるとき、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：酒石酸水素ノルエピネフリン標準品 2.0 mg 及び酒石酸水素エピネフリン標準品 90 mg にメタノールを加えて溶かし、正確に 10 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、同様に操作する。(注6)

乾燥減量 1.0 % 以下 (2 g, 減圧, シリカゲル, 18 時間)。

強熱残分 0.10 % 以下 (1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、非水滴定用水酢酸 50 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する(指示薬：塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。(注7) (注8)

$$0.1 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 18.321 \text{ mg } \text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$$

貯 法

保存条件 遮光して、空気を「窒素」で置換して冷所に保存する。

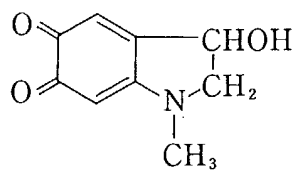
容 器 気密容器。

注

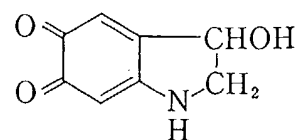
[注1] 結晶形は沈殿析出の際の条件により板状、稜柱状又は針状になる。水には 20 °C で 0.0268 %、煮沸時にはこれよりいくらか多く溶ける。鉍酸には溶けやすく、アルカリにも溶けるが、アンモニアや炭酸アルカリには溶けない。本品の酸性水溶液は比較的安定で、100 °C で 2 ～ 3 時間熱してもほとんど分解しないが、アルカリ性水溶液では非常に不安定である。分解点として約 210 °C が認められる。

[注2] エピネフリンの 3,4-ジヒドロキシのフェノール性水酸基による呈色反応である。

[注3] ノルエピネフリンとの区別：エピネフリンもノルエピネフリンも酸性でヨウ素などの酸化剤によりそれぞれ赤色のアドレノクロム〔1〕、ノルアドレノクロム〔2〕となる。しかし、ノルエピネフリンの酸化はエピネフリンに比べるとおそくて、pH 3.5 ではことにおそい。これに反し、エピ



〔 1 〕



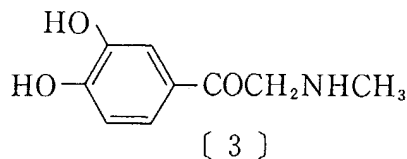
〔 2 〕

ネフリンの酸化の速さは pH 3.5 でも pH 6.5 でもほとんど同じである。この試験では pH 3.5 と 6.5 でヨウ素試液を加え 5 分間放置し、過量のヨウ素をチオ硫酸ナトリウムで除いた後、pH 6.5 でも pH 3.5 でも着色することを確認して、pH 6.5 では着色し pH 3.5 ではわずかししか着色しないノルエピネフリンと区別する。この原理でエピネフ

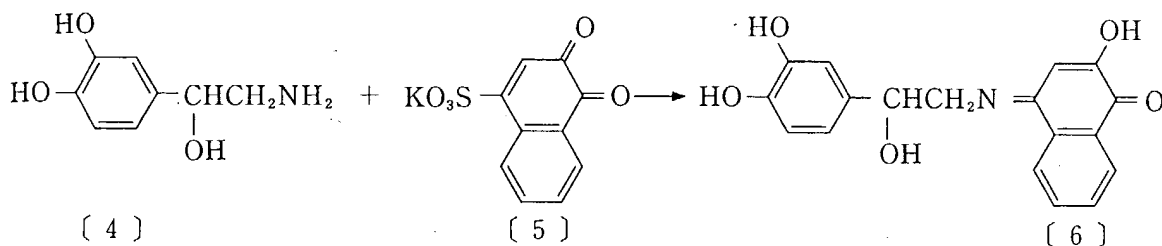
リンとノルエピネフリンが共存するとき、両者の含量を計算によって別々に求めることもできる¹⁾。この呈色反応はノルエピネフリン注射液の定量法にも採用されている。

〔注4〕 分解物の存在を検する。

〔注5〕 アドレナロン〔3〕はエピネフリン製造中間体として混在するおそれがある。これは水、エタノール、エーテルには溶けにくい、塩酸塩は水、エタノールに非常に溶けやすい。分解点 235 ~ 236 °C。なお、エピネフリンの紫外部における最大吸収は 279 ~ 280 nm にある。



〔注6〕 ノルエピネフリン〔4〕は動物副腎から抽出製造したエピネフリンに混在するおそれがある。限度を 2.2 % 以下としている。シッフ塩基〔6〕は一般に pH 9 ~ 10 の水溶液中で生成させるが²⁾、塩基の抽出剤トルエンの使用が好ましくないことから、東ドイツ薬局方を参考にし、非水的なメタノール中で塩基試薬ピリジンを用いて反応させた後、副反応制止剤としてアスコルビン酸を加えた。この色調は肉眼判別がしやすい。比較液にエピネフリンを加えるのは同様の呈色を得るため、 λ_{\max} 510 nm, 吸光度約 0.2 である。



〔注7〕 エピネフリンは無水酢酸が存在するとアセチル化が起こり定量値が低下するため、非水滴定用水酢酸に無水酢酸が混入しないようにする必要がある。

〔注8〕 その他の定量法：トリアセチル体法 (→ エピネフリン注射液, 定量法), アドレノクロム法 (→ 〔注3〕), 3-メチル-2-ベンゾチアゾリノンヒドラゾン比色定量法³⁾などがある。

解 説

〔毒〕：製剤は劇薬 (→ エピネフリン注射液, 点眼液)。ただし、左旋性エピネフリンとして 0.1 % 以下を含有する外用剤、坐剤及び吸入剤は普通薬 (→ エピネフリン液) で、指定医薬品から除かれる。

〔要〕：吸入剤のみである。内用剤、注射剤、外用剤、体外診断薬は除かれる。

〔指〕

〔本質〕 交感神経興奮薬、昇圧薬、局所血管収縮薬、気管支拡張薬、緑内障治療薬、副腎髄質ホルモン〔カテコールアミン系〕

名称 Epinephrine **INN** **USP** **IP**, Adrenaline **BP**, Adrénaline **FP**; 1, 2-Benzenediol, 4-[1-hydroxy-2-(methylamino) ethyl]-, (*R*)-; Epirenamine (別名), エピレナミン (別名), アドレナリン (別名)

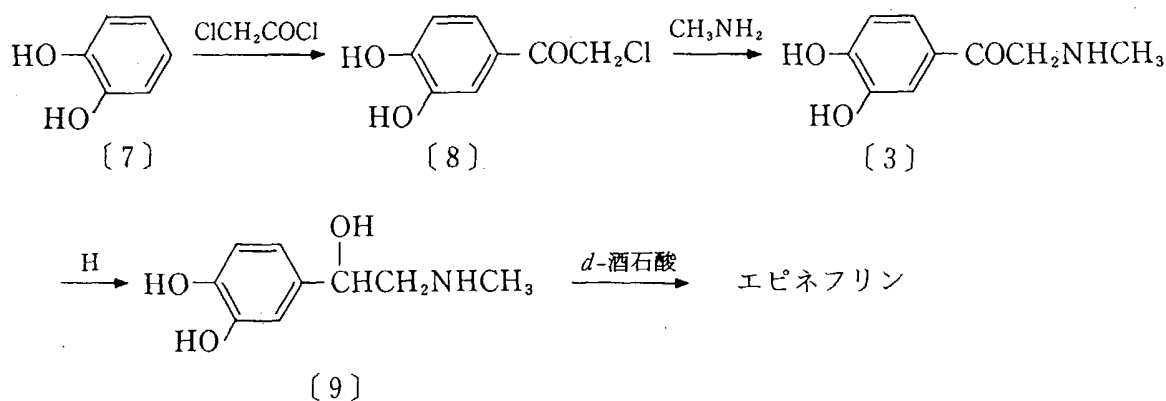
来歴 1895 年イギリスの Oliver と Schäfer は副腎髄質から血管収縮・血圧上昇物質を抽出し, 1899 年 Abel は本品を epinephrin と命名した. すなわち, “epi” とはギリシア語で「上」(英語で on) を意味し, “nephros” は「腎」を意味する.

1901 年高峰譲吉⁴⁾と Aldrich はほとんど時を同じくしてその純粋結晶化に成功し, 高峰はこれを adrenalin と命名した.

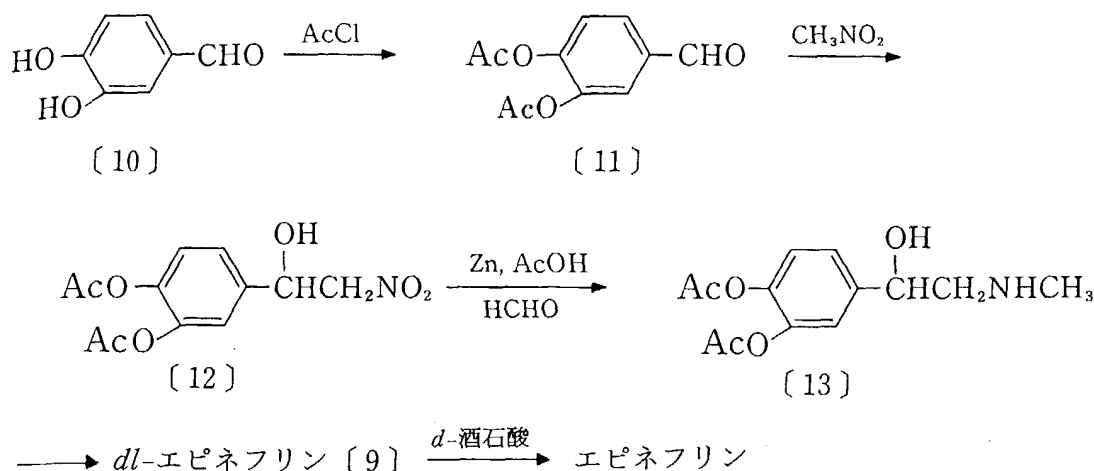
多くの研究者によりその化学構造が解明され, 1904 年には Stolz⁵⁾が初めて *dl*-エピネフリンの合成に成功した. 次いで 1908 年 Flächer が *l*-酒石酸塩が *d*-酒石酸塩よりもメタノールに難溶である性質を利用し, *d* 体 (*S* 配置) 及び *l* 体 (*R* 配置) の二光学異性体を分離した. 交感神経刺激作用は *R* 体のほうが *S* 体の 15 倍以上の活性を示す.

製法 (1) 抽出法 各種動物の副腎髄質から抽出できるが, 今日では用いられない.

(2) 合成法 (a) Stolz 法⁵⁾ ピロカテコール〔7〕にオキシ塩化リンの存在下でモノクロロ酢酸クロリドを反応させ chloroacetopyrocatechol〔8〕とし, これにメチルアミンを作用させて adrenalone〔3〕とする.〔3〕を接触還元又は電解還元し *dl*-エピネフリン〔9〕を得, 次に *d*-酒石酸で光学分割して *l* 体, すなわちエピネフリンとする.



(b) 長井法⁶⁾ protochatechualdehyde〔10〕をアセチル化し diacetate〔11〕とし, これにニトロメタンを作用させ〔12〕とする.〔12〕を酢酸中, ホルマリンの存在下に亜鉛で還元すれば *dl*-diacetylepinephrine〔13〕が得られ,〔13〕を加水分解し, 更に光学分割してエピネフリンとする.



その他、ピペロナールを原料とする方法⁷⁾やバニリンを原料とする方法⁸⁾など数種の合成法が発表されている。

〔動態・代謝〕 ヒトに経口投与すると、硫酸抱合体となり不活性化されてしまう。また、皮下注射では吸収は比較的小さいが、筋注では速やかに吸収される。エピネフリンは血中では安定だが、速やかに交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で主にモノアミンオキシダーゼ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼにより代謝、不活性化される。静注した場合の代謝物は、投与量の 50 % が O-メチル化物であるメタネフリンとその硫酸抱合体であり、残りの大部分は脱アミノ化物である 3-メチル-4-ヒドロキシマンデル酸である。これらの代謝物は尿中に排泄されるが、このなかには未変化体及びその硫酸抱合体も含まれる。

〔薬効薬理〕 交感神経 (α , β 受容体に直接結合) に作用し以下の効果を示す。心臓では洞房結節の刺激発生ペースを早め心拍数を増加、心筋収縮力を強め心拍出量を増大し強心作用を示す。血管では α 受容体刺激による収縮と β 受容体刺激による拡張の両方を示す。心臓の冠動脈は拡張するが、皮膚毛細血管は収縮し、末梢抵抗を増加し血圧を上昇させる。局所適用では、皮膚血管の収縮作用により止血作用、鼻・口腔粘膜の充血・腫脹を抑制する。また、気管支平滑筋弛緩による気管支拡張、呼吸量増加作用、虹彩筋収縮作用による散瞳、開放隅角緑内障患者の眼圧低下、脾臓皮膜収縮作用による脾臓収縮、adenylate cyclase 系の活性化を介する肝・筋肉のグリコーゲン分解促進による血糖値上昇作用、局所麻酔作用の増強作用が認められる。

〔副作用〕 注射、吸入により、心悸亢進、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇、呼吸困難、頭痛、めまい、不安、振戦などが現れることがある。また、過敏症や悪心・嘔吐などの消化器症状、熱感、発汗などが現れることがある。吸入では気道刺激症状が現れることがある。眼疾患に用いたとき結膜充血、眼痛、長期連用で眼瞼、結膜などで色素沈着を生じ、鼻涙管では色素沈着を生じ閉鎖することがある。また、無水晶体眼の患者に連用すると黄斑部に浮腫、微小出血、血管けいれんが起こることがある。外用でも

全身症状がでることがあるので注意する。

相互作用 (1) 次の薬剤との併用は避ける：(i) シクロプロパン又はハロタンなどのハロゲン含有吸入麻酔薬（頻脈，心室細動の危険が増大する），(ii) ブチロフェノン系薬剤， α 遮断薬（昇圧作用を逆転する），(iii) イソプロテレノールなどの他のカテコールアミン製剤（不整脈，場合により心停止を起こすおそれがある）。(2) 次の薬剤と併用する場合には，本薬の作用が増強され，血圧の異常上昇をきたすことがある：(i) モノアミン酸化酵素阻害薬，(ii) 三環系抗うつ薬（イミプラミン，アミトリプチリンなど），(iii) 分娩促進薬（オキシトシン，エルゴタミンなど）。(3) 次の薬剤と併用する場合には，慎重に投与する：(i) ジギタリス製剤（異所性不整脈が起こることがある），(ii) キニジン（心室細動が起こることがある），(iii) 甲状腺製剤（チロキシンなど）（冠不全発作が起こることがある）。

適用 気管支喘息，百日咳などに伴う気管支けいれんに 1 回 0.2 ～ 1 mg 皮下注又は筋注するか，0.01 ～ 0.02 % 液を 1 回 0.3 mg 以内で吸入，効果が不じゅうぶんな場合 2 ～ 5 分後に 1 回だけ再吸入できる。各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療インスリン低血糖時の改善，心停止の補助治療に 1 回 0.2 ～ 1 mg を皮下注又は筋注する。蘇生などの緊急時には 1 回 0.25 mg を超えない量を生理食塩液などで希釈し，ゆっくり静注し，必要があれば 5 ～ 15 分ごとに繰り返す。手術時の出血予防と治療に 0.1 % 液を単独又は局所麻酔薬に添加し局所に注入する。開放隅角緑内障における眼圧低下及び虹彩毛様体炎に 1 回 1 滴，1 日 1 ～ 2 回点眼し，症状に応じて 2 日に 1 回に減らす。虹彩毛様体炎時には 0.1 % 液 0.1 mL 以下を皮下注射することもある。局所麻酔の作用延長には 0.1 % 液を局所麻酔薬 10 mL に 1 ～ 2 滴の割合で添加する。耳鼻咽喉科領域における局所出血，粘膜の充血・腫脹及び外創における局所出血に 0.01 ～ 0.1 % 液を直接塗布，点鼻，噴霧するかタンポンとして使用する。眼科領域で用いる場合，狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者には禁忌である。また，動脈硬化症，甲状腺機能亢進症，糖尿病，精神神経症，コカイン中毒，心室性頻脈，本薬に過敏症の既往歴のある患者へは注射によって投与しないことを原則とする。

服薬指導 発疹などの過敏症状が現れた場合には投与を中止する。全身症状が現れた場合には投与を中止する。液が変色したり沈殿が生じたものはエピネフリンが分解している可能性があるので使用しない旨を伝える。多くの薬物との併用により作用が増強あるいは減弱されることがあるので，むやみに他の薬物と併用しないよう忠告する。

製剤 注射液 **局Ⅰ**，液 **局Ⅰ**，点眼液

配合変化 酸性溶液中では比較的安定，中性あるいはアルカリ性溶液中では不安定である。酸化剤，金属イオンとの混合は避ける。注射液をヒアルロニダーゼ，ワルファリンナトリウムと混合すると白濁する⁹⁾。本品は酸化されやすく，酸化によって adrenochrome, adrenolutin, di- 又は trihydroxy-*N*-methyldindole などに変化し，酸化されると淡紅色から褐色へと変わる。空気中の酸素，その他の酸化剤によって酸化され，

光、熱、アルカリによって促進される。本薬の溶液は、溶解及び安定化のため、酸性にする (pH 4.2 以下が望ましい) 必要がある。抗酸化剤の使用は有効である。

〔文献〕 1) Glick, D. : *Methods of Biochemical Analysis* 2, 66 2) Auerbach, M. E. and Angell, E. : *Science* 109, 537 (1949) 3) 津田ら : 三共研究所年報 17, 105 (1966) 4) 高峰譲吉 : *J. Soc. Chem. Ind.* 20, 746 (1901) ; 日本特許 明治 34-4975 5) Stolz, F. : *Ber.* 37, 4149 (1904) 6) *Brit. Pat.* 118, 298 (1918) ; 日本特許 大正 7-32411 7) Rosenmund, K. W. : *Ber.* 46, 1034 (1913) 8) Kindler and Peschke : *Arch. Pharm.* 269, 581 (1931) 9) *Extra Pharm.* 28th, 2 (1982)

エピネフリン液

Epinephrine Solution

塩酸エピネフリン液 塩酸エピレナミン液 塩酸アドレナリン液

本品は定量するとき、エピネフリン ($C_9H_{13}NO_3$: 183.21) 0.085 ~ 0.115 w/v % を含む。

製法

エピネフリン	1 g
塩化ナトリウム	8.5 g
薄めた塩酸 (9 → 100)	10 mL
安定剤	適量 (注1)
保存剤	適量
精製水	適量

全 量 1000 mL

以上をとり、混和して製する。(注2)

性 状 本品は無色〜わずかに赤色を帯びた澄明の液である。

本品は空気又は光によって徐々に微赤色となり、次に褐色となる。(注3)

pH : 2.3 ~ 5.0

確認試験

(1) 本品 1 mL に水 4 mL 及び塩化第二鉄試液 1 滴を加えるとき、液は濃緑色を経て、徐々に赤色に変わる。(注4)

(2) 本品 1 mL ずつを試験管 A 及び B にとり、以下「エピネフリン」の確認

試験(2)を準用する。(注5)

定量法 本品 30 mL を正確に量り、分液漏斗に入れ、四塩化炭素 25 mL を加えて 1 分間激しく振り混ぜた後、放置し、四塩化炭素層を除き、更にこの操作を 3 回繰り返す。分液漏斗の栓及び口は水少量で洗い込む。これにデンプン試液 0.2 mL を加え、振り動かしながらヨウ素試液を滴加し、液が持続する青色に呈したとき、その青色が消えるまで直ちにチオ硫酸ナトリウム試液を滴加する。次に分液漏斗の口に付着しないように炭酸水素ナトリウム 2.1 g を加えて振り混ぜ、大部分の炭酸水素ナトリウムを溶かし、この液の中に無水酢酸 1.0 mL を速やかに注入する。直ちに軽く栓をし、ガスの発生がやむまで放置した後、激しく振り混ぜ、5 分間放置した後、クロロホルム 25 mL ずつで 6 回抽出する。各クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿を用いてろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、水浴上で空気を送りながら加熱濃縮して 3 mL とする。この液を重量既知のビーカーにクロロホルム少量で洗い込み、再び加熱して蒸発乾固する。残留物を 105 °C で 30 分間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)中で放冷した後、その重量 W (mg) を精密に量り、クロロホルムに溶かし、正確に 5 mL とする。この液につき、層長 100 mm で比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ を測定する。(注6)

エピネフリン ($C_9H_{13}NO_3$) の量 (mg)

$$= 0.5923 \times W \times \left(0.5 + \frac{0.5 \times |[\alpha]_D^{20}|}{93} \right)$$

貯 法

保存条件 遮光して保存する。

容 器 気密容器。

注・解説

(→ エピネフリン)

[注1] 安定剤としては通常亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸水素ナトリウム、又はピロ亜硫酸ナトリウムなどを約 0.1 % 加える。

[注2] エピネフリン 1 g を 1 mol/L 塩酸 10 mL に溶かし、塩化ナトリウム 8.5 g を水に溶かした溶液を加え、次に例えば安定剤として亜硫酸水素ナトリウム ($NaHSO_3$) 又はピロ亜硫酸ナトリウム ($Na_2S_2O_5$) 0.5 g、保存剤としてクロロブタノール $CCl_3(CH_3)_2COH \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 5 g を加え、水で全量を 1000 mL とする。塩化ナトリウム 8.5 g を加えるのは体液と等張にするためである。

[注3] 褐色となったもの、あるいは沈殿を生じたものは使ってはならない。

[注4] (→ エピネフリン [注2])

[注5] (→ エピネフリン [注3])

[注6] (→ エピネフリン注射液 [注5])

[名称] Epinephrine Inhalation Solution [USP], Epinephrine Nasal Solution [USP], Epinephrine Ophthalmic Solution [USP], Adrenalin Solution (Adrenaline)

Te
し
て
て
用
所
様
脹
か
タ
因

製
性

確
(
(
訂
定

1
り
え

Tartrate Solution) [BP]

【適用】 気管支喘息及び百日咳に基づく気管支けいれんに対して、5 ～ 10 倍に希釈して吸入する。1 回の投与量は 0.3 mg 以内とする。なお、吸入後 2 ～ 5 分間たって効果が不じゅうぶんな場合でも、前記の投与をもう一度行うのを限度とする。つづけて用いる必要がある場合でも、少なくとも 4 ～ 6 時間の間隔をおく。局所麻酔時の作用延長には、局所麻酔薬 10 mL に 1 ～ 2 滴の割合に添加して用いる。手術時の局所出血の予防と治療、結膜の充血・腫脹、開放隅角緑内障における眼圧低下及び虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止、耳鼻咽喉科領域における局所出血、結膜の充血・腫脹、外傷における局所出血に対して、本剤（エピネフリン 0.1 % 水溶液）をそのままか、あるいは 5 ～ 10 倍希釈液を、直接塗布、点眼、点鼻若しくは噴霧するか、又はタンポンとして用いる。眼疾患に用いる場合、狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者には急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすことがあるので投与しない。

㊦ ㊦ エピネフリン注射液

Epinephrine Injection

塩酸エピネフリン注射液 塩酸エピレナミン注射液 塩酸アドレナリン注射液

本品は水性の注射剤で、定量するとき、エピネフリン ($C_9H_{13}NO_3$: 183.21) 0.085 ～ 0.115 w/v % を含む。

製法 本品は「エピネフリン」をとり、薄めた「塩酸」(9 → 10000) に溶かし、注射剤の製法により製する。〔注1〕

性状 本品は無色澄明の液である。〔注2〕

本品は空気又は光によって徐々に微赤色となり、次に褐色となる。

pH : 2.3 ～ 5.0

確認試験

(1) 本品 1 mL に水 4 mL 及び塩化第二鉄試液 1 滴を加えるとき、液は濃緑色を経て、徐々に赤色に変わる。〔注3〕

(2) 本品 1 mL ずつを試験管 A 及び B にとり、以下「エピネフリン」の確認試験 (2) を準用する。〔注4〕

定量法 本品 30 mL を正確に量り、分液漏斗に入れ、四塩化炭素 25 mL を加えて 1 分間激しく振り混ぜた後、放置し、四塩化炭素層を除き、更にこの操作を 3 回繰り返す。分液漏斗の栓及び口は水少量で洗い込む。これにデンプン試液 0.2 mL を加え、振り動かしながらヨウ素試液を滴加し、液が持続する青色を呈したとき、その青

加え
3 回
しを
その
に付
ナト
く栓
クロ
用い
縮し
、再
シリ
かし、
〔注6〕

又は
8.5
ウム
ノー
ナト

tion
line